

機能的な完全植込型人工食道メカニズムの開発を目的とした生体食道の物理的特性・構造の定量的解析に関する研究

著者	神谷 蔵人
号	84
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医博第3311号
URL	http://hdl.handle.net/10097/61219

氏 名	かみや くらうど 神谷 蔵人
学 位 の 種 類	博士 (医学)
学位授与年月日	平成 26 年 9 月 24 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項
研 究 科 専 攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	機能的な完全植込型人工食道メカニズムの開発を目的とした 生体食道の物理的特性・構造の定量的解析に関する研究
論文審査委員	主査 教授 大内 憲明 教授 山家 智之 教授 福土 審 教授 海野 倫明

論 文 内 容 要 旨

胸部食道癌の治療として一般的に食道亜全摘術、他臓器を用いた再建術が施行されている。近年手術技術の進歩により手術侵襲は確実に小さくなってきているが食道癌の手術は依然として高侵襲手術であり、また再建操作により小胃症状・ダンピング症状・逆流症状・癒着性腸閉塞などにより術後のライフスタイルを大きく変容させる。

再建臓器として有用な代用食道を開発することは、手術の簡略化かつ低侵襲化を実現することになり、術後の食生活などのライフスタイルの変容を抑え、QOL を向上させるものである。当研究室では、ヘリックス状 Ni-Ti 線維を用いた人工食道を開発し、省スペースの体内完全植え込み型人工食道開発の可能性を示した。ただし、その蠕動能には問題があり食物を確実にかつ効率的に胃へ送ることは難しい。

本研究では食物輸送の観点に立ち、生体食道を対象として力学的・組織学的に定量的に解析しその物理的特性を明らかにし、縦走筋・輪状筋の構造、および食道壁の異方性に着目し人工的に再現できる蠕動メカニズムの解明を目的とする。

ザーネン種のヤギ、のべ 8 頭のうち 4 頭で生体力学特性、および 6 頭で組織学的特性の検討を行った。

生体力学的な検討としては、切除された食道を 4 等分して 4 領域(口側から I, II, III, IV)に分け、各領域の両端を絹糸で結紮し閉じ、対象領域の管腔内に生理食塩水を注入していき、その注入量と食道内圧の関係を記録した。また、結果の解析のため生体軟部組織の力学的特性を表す 2 つのパラメータ、Compliance(C)及び Stiffness Parameter(β)を使用した。Compliance は対象組織にかかる圧力の影響を受けるパラメータで、任意の圧負荷における壁の変形のしやすさを表すもので、一方、Stiffness Parameter は環境に左右されない組織固有のパラメータで、組織の硬さを表すものである。

組織学的な検討は、摘出食道をほぼ均等の間隔で 5 カ所から環状断組織標本を作製し行った。検鏡でヤギ食道組織の特徴を調べるとともに、得られた組織像を画像処理ソフトで粘膜層・粘膜下層・固有筋層に分け、また固有筋層は外側筋層・内側筋層に分けた。画像解析ソフトで全層および各層の面積を計測して、各層の面積、全層に占める粘膜層・粘膜下層・固有筋層の構成比、固有筋層に占める内側筋層・外側筋層の占有比で比較検討を行った。

それぞれ統計学的検討は Tukey-Kramer test を用いて行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

食道の容量—内圧検査から、Compliance は内圧が 20mmHg のときに segment I で $C = 0.074 \pm 0.0030$ (/mmHg)、IV で $C = 0.018 \pm 0.0054$ (/mmHg) と下部食道で有意に大きいことが示された ($p < 0.05$)。また Stiffness Parameter は、segment I で $\beta = 0.54 \pm 0.16$ 、IV で $\beta = 0.32 \pm$

0.11 と口側に大きい傾向が見られたが、統計学的な有意差は認めなかった($p = 0.14$)。

組織学的解析では、ヤギの食道は内側筋層に縦走筋、外側筋層に輪状筋が走行する傾向を認めた。また、食道の部位間で固有筋層・内側筋層の面積が下部食道で大きく、固有筋層における内側筋層と外側筋層の占有比は上部下部で大きく異なることが示された。

ヤギ食道は単純な筋性管腔構造ではなく、上部と下部とで異なる特性をもつ管腔であることが示された。上部食道は壁が硬く、外側筋層つまり輪状筋が優位な構造となっているため、機能的には管腔を閉じる働きが中心であることが示唆され、一方下部食道は柔らかく、内側筋層つまり縦走筋が優位な構造となっており、機能的には管腔を短縮させる動きが中心となっている可能性が示唆された。このように示された食道の各部位での輸送能の質的な分類は、今後有効な蠕動運動を人工的に再現することに寄与するものであると考えられる。

審査結果の要旨

博士論文題目 機能的な完全植込型人工食道メカニズムの開発を目的とした

生体食道の物理的特性・構造の定量的解析に関する研究

所属専攻・分野名 医科学専攻 先進外科学分野

氏名 神谷 蔵人

胸部食道癌の治療として一般的に食道亜全摘術、胃管再建術が施行されている。また近年手術技術の進歩により手術侵襲は確実に小さくなってきているものの、依然として高侵襲手術と言わざるを得ない。術後に小胃症状・ダンピング症状・逆流症状・癒着性腸閉塞など再建やその手術操作に関わる症状も見られる。再建臓器として有用な代用食道を開発することは、手術の簡略化かつ低侵襲化を実現することになり、術後の食生活などのライフスタイルの変容を抑え、QOLを向上させうるものである。筆者の研究室では、ヘリックス状Ni-Ti線維を用いた人工食道の開発し、省スペースの体内完全植込型人工食道開発の可能性を示した。ただし、その蠕動能には問題があり食道の中心的機能である食物を確実にかつスムーズに胃へ送ることは難しい。そこで筆者は食物輸送の観点に立ち、食道機能を再現するために必要な食道特性の解析をヤギ食道を対象として行った。

生体力学的な検討としては、切除された食道を4等分して4領域に分け、各領域の両端を糸に結紮で閉じ、対象領域の管腔内に生理食塩水を注入していき、その注入量と食道内圧の関係を記録した。また組織学的な検討は、摘出食道をほぼ均等の間隔で5カ所から環状断組織標本を作製し行った。得られた組織像を画像処理ソフトで粘膜層・粘膜下層・固有筋層に分け、また固有筋層は外側筋層・内側筋層に分け、画像解析ソフトで面積を計測して部位毎に比較検討を行った。

食道の容量―内圧検査から、ヤギ食道は上部食道で下部食道に比較して硬く高い圧力に対してのコンプライアンスが小さい構造であることが示された。また組織学的解析では、ヤギの食道は内側筋層に縦走筋、外側筋層に輪状筋が走行する傾向を認めた。また、食道の部位間で粘膜・粘膜下層・固有筋層の構成に大きな差異は認めなかったが、固有筋層における内側筋層と外側筋層の占有比は上部下部食道で大きく異なることが示された。つまり食道は単純な筋性管腔構造ではなく、上部と下部とで異なる特性をもつ管腔であることが示された。上部食道は壁が硬く、輪状筋が優位な構造となっているため、機能的には管腔を閉じる働きが中心で、一方下部食道は柔らかく、縦走筋が優位な構造となっており、機能的には管腔を短縮させる動きが中心となっている可能性が示唆された。

本研究では上部と下部の食道における構造不均質から生じる異方性が、蠕動運動を生理的で有効なものとするのに有用と思われ、この構造をもとにより有効な蠕動機構を再現できるという有意義な知見をもたらした。よって、本論文は博士(医学)の学位論文として合格と認める。